

LES ULCÈRES GASTRODUODÉNAUX A HÉRÉDITÉ ULCÉREUSE DOUBLE DANS LES LIGNÉES PATERNELLES ET MATERNELLES

RÉFLEXIONS SUR LES CARACTÈRES DE L'HÉRÉDITÉ ULCÉREUSE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Juin 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Bernard ROCHAS

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 22 Mai 1927, à BRIGNOLES (Var)



LYON

Imprimeurs-Éditeurs

BOSC Frères

42, quai Gailleton, 42

1955

**LES ULCÈRES GASTRODUODÉNAUX A HÉRÉDITÉ
ULCÉREUSE DOUBLE DANS LES LIGNÉES
PATERNELLES ET MATERNELLES**

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1954-1955. — N° 141

LES ULCÈRES GASTRODUODÉNAUX A HÉRÉDITÉ ULCÉREUSE DOUBLE DANS LES LIGNÉES PATERNELLES ET MATERNELLES

RÉFLEXIONS SUR LES CARACTÈRES DE L'HÉRÉDITÉ ULCÉREUSE

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTE de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Juin 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Bernard ROCHAS

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 22 Mai 1927, à BRIGNOLES (Var)



LYON

Imprimeurs-Éditeurs

BOSC Frères

42, quai Gailleton, 42

1955

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire M. LEPINE | Doyen M. HERMANN
Assesseur M. GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL,
LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND MAZEL, LEULIER.

PROFESSEURS

Clinique médicale A.
Clinique médicale B.
Clinique chirurgicale A.
Clinique chirurgicale B.
Clinique ophtalmologique.
Clinique urologique.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.
Clinique gynécologique.
Clinique obstétricale.
Clinique stomatologique.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge.
Clinique oto-rhino-laryngologique.
Physiologie.
Anatomie pathologique.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.

MM. FROMENT.
P. RAVAUULT.
SANTY.
WERTHEIMER.
BONNET.
CIBERT.
DUFOURT.
GATE.
DECHAUME.
SEDALLIAN.
GUILLEMINET.
POLLOSSON.
PIGEAUD.
DUCLOS.
BERNHEIM.
MAYOUX.
HERMANN.
MARTIN J.-F.
PONTHUS.
(détaché à Beyrouth)
GARIN,
ROCHET.
CHAMBON.
JOSSEMAND.
DELORE.
GABRIELLE.
CROIZAT.
ENSELME.
MALLET-GUY.
NOEL.
REVOL.
BOURRET.
LEVRAT.
SOHIER.
JOURDAN.
BERTRAND.
NETIEN.
BADINAND.
ROCHE.
DREVN.

Parasitologie et pathologie exotique.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.
Chimie organique et toxicologie.
Pathologie générale et expérimentale.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.
Anatomie.
Pathologie interne.
Chimie biologique et médicale.
Pathologie chirurgicale.
Histologie.
Pharmacie galénique et matière médicale.
Médecine du Travail
Thérapeutique.
Hygiène.
Biologie médicale et pharmacodynamie.
Propédeutique chirurgicale.
Botanique et cryptogamie.
Chimie analytique pharmaceutique.
Médecine légale et déontologie.
Pharmacie et pharmacologie.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique. M. BANSSILLON | Physique biologique. M. BERGER.

MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Parasitologie. MM. COUDERT. | Bactériologie. MM. BERTOYE A.
Parasitologie. ROMAN. | Physiologie. CHATONNET.
Histologie. X... | Physiologie. CIER.
Biochimie médicale | CREYSEL R.

AGREGES EN EXERCICE

Pathologie médicale MM. BRUN. | Orthopédie. MM. MARION Joseph
Pathologie médicale GIRARD M. | Obstétrique. BROCHIER.
Pathologie médicale GIRARD P. | Obstétrique. MAGNIN.
Pathologie médicale JEUNE. | Obstétrique. MATHIEU J.
Pathologie médicale VACHON. | Anatomie pathologique GUICHARD.
Pathologie médicale GALY. | Anatomie. LATARJET.
Pathologie médicale GONIN. | Urologie. PERRIN.
Pathologie chirurgicale BERARD. | Ophtalmologie. PAUFIQUE.
Pathologie chirurgicale DESJACQUES. | Neuro-chirurgie. LECUIRE.
Pathologie chirurgicale LABRY. | Oto-rhino-laryngologie X...
Pathologie chirurgicale TRILLAT. | Dermato-syphiligraphie. THIERS.
Pathologie chirurgicale DARGENT. | Médecine légale et Méde-
Pathologie chirurgicale MANSUY. | cine du Travail. X...

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES - AGREGÉ

Hygiène. M. BENAZET. | Pharmacie et Pharmacologie M. CIER André.
Histologie. M. DUMONT Louis. | Chimie organique
Physique et Biologie. M. MORET. | et Toxicologie. M. PERROT Louis.

LES EXAMINATEURS DE LA THESE :

**Président : M. LEVRAT ; Assesseurs : MM. DELORE
NOEL et VACHON.**

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE

Exemple d'abnégation et de bonté
infinie que nous voudrions toujours
imiter.

A MA MERE

Elle a toujours apporté chaleur et
joie dans notre vie. Nous lui gardons
notre filiale affection.

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur LEVRAT

Il nous a accueilli dans son Service avec une extrême bienveillance, et pendant un an nous avons pu profiter de son enseignement clair et précis.

Il a bien voulu nous confier un sujet de thèse qui nous a vivement intéressé.

Nous voudrions qu'il trouve ici un témoignage de notre profonde reconnaissance pour tout ce que lui doit notre amour de la médecine.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY :

A monsieur le Professeur DELORE

Le semestre passé auprès de lui
reste un des meilleurs souvenirs de
notre Externat.

Il fut pour nous un maître plein de
bonté auquel nous ne dirons jamais
assez notre gratitude.

Nous le remercions d'avoir bien
voulu faire partie de notre jury.

A monsieur le Professeur NOEL

Nous avons toujours eu pour lui
une respectueuse admiration.

Nous le remercions d'avoir accepté
de nous juger.

A monsieur le Docteur VACHON

Nous sommes heureux qu'il ait bien
voulu s'intéresser à notre thèse. Nous
le prions de trouver ici l'expression
de notre vive reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Docteur PEYCELON
Monsieur le Professeur CROIZAT
Monsieur le Professeur WERTHEIMER
Monsieur le Professeur RAVAUT
Monsieur le Professeur BERNHEIM
Monsieur le Docteur LAGEZE
Monsieur le Professeur LEVRAT

Externat :

Monsieur le Professeur BONNET
Monsieur le Docteur RICARD
Monsieur le Professeur MALLET-GUY
Monsieur le Professeur DECHAUME
Monsieur le Professeur DELORE
Monsieur le Professeur MOURIQUAND

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT :

Monsieur le Docteur FRANÇOIS
Monsieur le Docteur MIKÆLIAN
Monsieur le Docteur COLIN
Monsieur le Docteur MAYER
Monsieur le Docteur NOEL
Monsieur le Docteur SCHNEPP
Monsieur le Docteur DESCOTES
Monsieur le Docteur THIVOLLET

A NOS CAMARADES DE L'EXTERNAT ET DES HOPITAUX

A monsieur le Docteur LARBRE

Il nous a aidé avec patience dans l'élaboration de cette thèse, en nous dispensant son temps sans ménagement et en nous apportant les précieux conseils de sa science et de son talent, avec une simplicité admirable.

Nous le prions de croire à notre vive reconnaissance et à notre profond attachement.

INTRODUCTION ET HISTORIQUE

L'étude des caractères d'apparition et des facteurs étiologiques d'une maladie prend d'autant plus d'importance que sa nature profonde et sa pathogénie précise sont inconnues.

Il en est ainsi de l'ulcère gastro-duodénal qui, dans la très grande majorité des cas, fait figure d'affection primitive : or, de la plupart des travaux sur les facteurs étiologiques de cette maladie (en particulier, le rapport de Levrat, Brette et Richard, 1953), il ressort que le facteur héréditaire est numériquement le plus important, et théoriquement le plus intéressant.

On ne saurait dès lors s'étonner de voir porter sur lui les efforts conjugués de nombreux cliniciens et de quelques généticiens.

Cette notion était connue des *auteurs de langue allemande* dès le début de ce siècle :

Après les études pathogéniques pures de Yseren en 1901, et de Plönies en 1906, le rôle possible de l'hérédité dans l'ulcère est abordé dans les travaux de Uber en 1907 et de Czerniecki en 1910.

Par la suite ont été publiées de nombreuses observations d'ulcère à caractère familial d'où les auteurs comme Spiegel, Westphal, Strauss et Schümacher, tirent différentes conclusions pathogéniques diverses.

Mais les études les plus précises et les plus approfondies ont été apportées par J. Bauer et B. Aschner et plus récemment par Camerer.

— Des observations de familles d'ulcéreux sont également publiées par les *auteurs italiens* (Iacarelli 1930, Menasci 1930, Castigliano 1933, Ugelli 1937, Valle 1938).

— *Les Anglo-Saxons* (Hurst 1921, Smith 1928, Draper 1944, Bateman 1949, et *les Nordiques* (Salström Thor 1945, Helveg-Larsen 1946) abordent l'étude de l'ulcère sous le double aspect statistique et pathogénique, et admettent la possibilité d'une hérédité ulcéreuse.

— *En France*, cette notion n'est guère introduite que par les observations de Carnot (1933) et ne donne lieu qu'à un nombre relativement restreint d'études. Citons les publications de Gutman et Bauzet à Paris ; celles de Mandillon, Beauvieux et Germain, ainsi que la thèse de Rigal-laude inspirée par Dubarry, à Bordeaux. A Lyon, la thèse de Résillot inspirée par M. Girard ; les articles de Vachon, Lehman et Chevallier, ceux de notre maître Levrat (dont le rapport de Levrat, Richard et Larbre) et la thèse de Meltz (1952) inspirée par lui, qui fournit une documentation récente et complète sur l'hérédité ulcéreuse.

*
**

Notre but n'est pas cependant de reprendre un travail sur l'hérédité ulcéreuse en général, et nous ne ferons à ce sujet que résumer les travaux qui ont permis d'aboutir.

Nous tenterons d'apporter quelques réflexions théoriques que nous suggère l'étude de trois observations privilégiées, concernant des malades jeunes (âgés de moins de vingt ans) et possédant des antécédents ulcéreux précis dans leurs deux lignées paternelle et maternelle.

CHAPITRE PREMIER

GENERALITES SUR L'HEREDITE ULCEREUSE

A. — Preuves de l'hérédité ulcéreuse.

La notion d'hérédité ulcéreuse semble prouvée actuellement à la suite d'une série d'études. Celles-ci relèvent surtout de trois ordres de faits : les données numériques ; l'étude de la maladie chez des jumeaux univitellins ; l'observation des cas d'ulcères familiaux multiples.

1° LES DONNÉES NUMÉRIQUES

De nombreuses statistiques ont évalué le pourcentage des cas où l'ulcère revêt un caractère familial. Suivant la manière dont elles ont été faites et les moyens d'investigation de l'époque, les chiffres obtenus varient de 2 à 60 %.

La statistique de notre maître Levrat, arrêtée en 1952, comportait 551 observations dont l'analyse permettait de fixer à 38 % la fréquence de l'ulcère familial. Mais ce pourcentage s'élevait à 47 % dans les 378 observations les plus récentes, où l'interrogatoire avait été conduit de façon plus systématique.

2° ETUDE DE L'ULCÈRE CHEZ LES JUMEAUX UNIVITELLINS

A côté des observations lyonnaises de MM. Vachon, Lehmann et Chevalier, de MM. Girard et Resillot, de Levrat,

Wegelin et Madona, M. Levrat a retrouvé dans la littérature l'histoire de 26 couples de jumeaux univitellins dont 21 présentaient un ulcère de caractère similaire (Meltz).

3° OBSERVATION DES CAS D'ULCÈRES FAMILIAUX MULTIPLES

Ce sont ceux où, dans une même famille, plusieurs membres de la même génération ou de générations différentes sont atteints d'ulcère ; ces cas ont donné lieu dans tous les pays, à des publications dont certaines (Helweg-Larsen, Jacarelli, Turner) reproduisent des arbres généalogiques où le caractère héréditaire de l'ulcère paraît évident.

Ces études présentent donc des arguments de poids en faveur de l'hérédité ulcéreuse. Il est permis d'en tirer quelques *conclusions essentiellement pratiques* concernant le diagnostic et le pronostic de la maladie.

a) *Le diagnostic* clinique de certains cas à symptomatologie fonctionnelle atypique ou difficile à faire préciser peut être facilité par la découverte d'un ulcère dans la famille du sujet.

b) La notion d'hérédité ulcéreuse paraît posséder une valeur péjorative en ce qui concerne *le pronostic* de la maladie ; l'évolution des ulcères à caractère familial semblant se faire plus volontiers sur le mode chronique, invétéré ou vers des complications.

Quant au problème théorique du mode de transmission de la maladie, il a donné lieu à des thèses très diverses où certains éléments semblent définitivement acquis, et d'autres, encore sujets à discussion.

B. — Caractères de l'hérédité ulcéreuse.

I. — Certaines notions semblent actuellement définitivement admises (Meltz) :

1° L'apparition de la maladie paraît liée à l'action combinée de deux facteurs d'ordre différent :

a) *Un facteur héréditaire* de type particulier. Il s'agit d'une hérédité de « terrain » qui apporte au sujet une tendance à présenter un ulcère.

On discute encore sur les causes de cette prédisposition constitutionnelle, mais c'est ce « terrain ulcéreux » qui est susceptible de se transmettre selon les lois générales de l'hérédité.

b) *Des facteurs occasionnels.*

Par leur influence, ils sont capables de favoriser la manifestation de cette tendance ulcéreuse qui, sans eux, pourrait ne pas apparaître. Il s'agit de causes extérieures très diverses, groupées sous le nom de *Péristase*.

2° Dans quelle mesure le facteur héréditaire est-il plus important que le facteur péristatique ?

Il est difficile d'apprécier la valeur relative de chacun. Cependant, il est des cas particuliers où le facteur héréditaire, relativement exempt de l'influence de la Péristase, peut être évalué avec une certaine exactitude.

C'est le cas de l'ulcère apparaissant chez le jeune. C'est aussi ce qui semble se produire quand l'ulcère présente une hérédité double dans les deux lignées paternelle et maternelle.

a) *Cas de l'ulcère juvénile.*

Lorsque l'ulcère se manifeste dans les premières années de la vie, on est en droit d'admettre qu'en général l'influence des causes favorisantes n'a pas eu le temps de jouer un rôle important dans le déclenchement de la maladie, et que le terrain ulcéreux apparaît alors de façon assez pure.

Il semble donc intéressant d'étudier les caractères particuliers de l'ulcère chez le jeune. Cette étude a donné lieu à un certain nombre de publications. En Allemagne : Bauer (1904), Kalk (1928), Weber (1925) ; dans les pays nordiques : Berglund (1928), Dahl (1949) ; aux Etats-Unis :

Proctor (1925), Kennedy (1933) ; et en France : Rocher (1934), Cathala (1938), Armingeat (1947) à Paris, et récemment à Lyon (1954) la thèse de Terrel inspirée par Bernheim.

De ces études, il résulte

— que l'ulcère juvénile apparaît moins exceptionnellement qu'il n'est courant de le croire,

— que les antécédents familiaux ulcéreux sont retrouvés plus fréquemment que chez l'adulte : dans 50 % des cas dans la thèse de Terrel, dans 43 % des cas pour Camerer, 41 % pour Kalk. Ces chiffres correspondent à ceux fournis par la statistique de M. Levrat où l'on trouve une fréquence de 37 % entre 16 et 20 ans, alors que les taux vont en diminuant de décade en décade jusqu'à 11 % après la soixantaine.

— l'ulcère juvénile paraît plus sensible que celui de l'adulte aux causes déclanchantes ;

— enfin son évolution, quoique remarquablement sensible aux traitements modernes, se fait presque toujours, lorsqu'elle est spontanée, vers les complications ou le mode invétéré.

En somme, il semble que dans les cas où le terrain ulcéreux se manifeste de façon la plus pure, l'apparition des symptômes est *précoce*, favorisée par une cause déclanchante souvent minime, l'évolution spontanée se fait sur un mode particulièrement *grave*, et les antécédents héréditaires sont trouvés avec une fréquence remarquablement élevée.

b) Cas de l'ulcère à hérédité bilatérale.

Bien que ce soit une éventualité assez rare, les caractéristiques très particulières que l'on relève dans ces cas d'ulcère méritent que l'on en fasse une étude spéciale.

Les conclusions que nous allons tirer de quelques observations de ce genre se rapprochent des précédentes et vont nous permettre quelques réflexions au sujet d'un problème encore très controversé : le type même de l'hérédité ulcéreuse.

II. — En effet si les conclusions que nous venons d'énoncer semblent admises par la quasi-totalité des auteurs, d'autres points sont encore sujets à litige. En particulier, les opinions sont encore divergentes lorsqu'il s'agit d'interpréter le mode de transmission du facteur héréditaire de l'ulcère.

Théorie de la dominance et théorie de la récessivité s'opposent par une série d'arguments ; certains paraissent avoir une valeur incontestable, d'autres sont davantage sujets à critiques.

Quoi qu'il en soit, il semble difficile actuellement de prendre parti pour l'une ou l'autre théorie. Néanmoins, à la lumière de ces observations privilégiées, et de certaines notions de génétique récente, nous allons essayer d'apporter quelques réflexions au sujet du mode de transmission de cette hérédité ulcéreuse.

CHAPITRE II

ETUDE DES CAS PARTICULIERS D'ULCERE GASTRO-DUODENAL AVEC HEREDITE DOUBLE DANS LES LIGNEES PATERNELLE ET MATERNELLE

Trois observations recueillies dans le service du professeur Levrat montrent clairement que ces ulcères de type particulier présentent des caractéristiques communes dont l'étude peut mener à des considérations intéressantes.

Quelques observations trouvées dans la littérature peuvent être rapprochées des précédentes. Leur nombre est restreint, les précisions qu'elles donnent sont souvent incomplètes, mais leur étude permet de confirmer les conclusions formulées à propos des trois observations citées.

A. — Les observations.

OBSERVATION 1. — S... F. consulte pour la première fois l'un de nous, le 8 mai 1953, alors qu'elle est âgée de 19 ans.

Elle se plaint de douleurs épigastriques apparues à l'âge de 12 ans, revêtant au début le type de brûlures, puis celui de crampes très pénibles ; elles sont calmées par l'ingestion alimentaire, ont toujours adopté un horaire régulièrement tardif (11 heures, 17 heures, 1 heure du matin), et ont évolué de façon nettement périodique (4 ou 5 poussées de 2 à 4 semaines chacune par an) ; cliniquement il s'agit donc d'un syndrome ulcéreux, dont le début remonte à l'âge de 12 ans.

Trois séries de radiographies faites entre 1951 et 1953

montrent effectivement *deux ulcères*, le premier situé sur le bulbe duodénal, le deuxième situé sur la région pré-pylorique de la petite courbure ; l'un et l'autre se manifestent par des niches ne prêtant à aucune discussion. De plus, sur la dernière série de films, pratiquée en avril 1953, on note un léger degré de sténose pylorique.

Pendant un an, on peut suivre de très près l'évolution de cette maladie ulcéreuse : malgré un traitement médical très régulièrement suivi les douleurs ne font que s'aggraver, devenant de plus en plus pénibles et de plus en plus fréquentes ; en outre la semiologie de la sténose pylorique devient manifeste, à tel point qu'on doit poser une indication opératoire : le 5 juillet 1954, le D^r Ricard pratique une gastrectomie : pas d'ulcère en évolution sur la pièce, mais il existe une nette cicatrice sur le bulbe duodénal.

Elle est l'aînée de huit enfants : ses frères et sœurs sont en bonne santé, mais il convient de noter que deux de ses sœurs ont déjà présenté des troubles digestifs mal précisés, et à propos desquels des radiographies gastriques furent pratiquées, qui ne relèvent pas d'ulcère.

Le père de notre malade a été opéré à l'âge de 47 ans pour une perforation d'ulcus duodénal, après avoir accusé pendant plus de vingt ans des douleurs post-prandiales tardives assez caractéristiques. Il est malheureusement impossible d'avoir des renseignements sur ses ascendants et collatéraux, toute la famille étant restée en Pologne.

Du côté maternel on ne trouve pas d'hérédité directe, la mère n'ayant présentée que des brûlures gastriques transitoires, au moment des grossesses. Par contre elle possède deux frères dont l'un (par conséquent l'oncle de l'enfant) est traité depuis de nombreuses années pour un ulcère du duodénum authentifié radiologiquement.

En somme cette observation est celle d'un ulcère gastro-duodénal, apparu à l'âge de 12 ans, compliqué à l'âge de 19 ans de sténose pylorique nécessitant une gastrectomie, en particulier surtout du fait de l'hérédité ulcéreuse bilatérale de notre jeune malade.

OBSERVATION 2. — Hélène, 13 ans, consulte l'un de nous en juillet 1953 pour une hématoméose.

Depuis un an, c'est-à-dire depuis l'âge de 12 ans, elle a présenté des douleurs épigastriques à type de crampes semi-tardives, se groupant en trois ou quatre périodes de 4 à 5 jours chacune.

La dernière poussée, en mars 1953, fut cependant plus violente que les autres et se termina, après 5 jours de douleurs par deux hématoméoses de moyenne abondance, suivies de melaena.

L'enfant est vue par l'un de nous 4 mois plus tard, n'accusant plus aucune douleur ; son état général est bon, son examen clinique, négatif, et les investigations hématologiques ne révèlent aucun trouble de la crase sanguine :

Temps de saignement	1 min.
Temps de coagulation	2 min.
Plaquettes	263.000
Prothrombine	100 p. 100

Des radiographies gastroduodénales (qui furent pratiquées un mois après l'hémorragie) montrent un bulbe duodéal déformé, irrégulier, que l'on peut qualifier de très probablement ulcéreux bien qu'il soit impossible d'affirmer la présence d'une niche.

L'enfant soumise à un régime et au traitement médical, est revue en juin 1954 : état fonctionnel et général satisfaisant.

C'est l'étude des antécédents familiaux qui donne à cette observation tout son intérêt :

1° *Dans la lignée maternelle*, la mère de l'enfant n'a jamais souffert de douleurs gastriques, mais elle possède :

- une sœur opérée à l'âge de 40 ans d'un ulcère vérifié chirurgicalement ;
- un frère qui se fait porteur d'un ulcus authentifié radiologiquement ;
- un oncle qui mourut à l'âge de 36 ans d'une hématoméose d'origine ulcéreuse.

2° *Dans la lignée paternelle*, le père et trois de ses frères paraissent indemne, mais le quatrième souffre depuis l'âge de 12 ans d'un ulcère diagnostiqué cliniquement et radiologiquement par le Dr Bouchut.

Notons enfin que l'enfant possède trois frères et une sœur

n'ayant jamais présenté de manifestations ulcéreuses mais leur jeune âge (notre malade est l'aînée) ne permet aucune conclusion.

En somme, ulcère duodénal à traduction douloureuse et hémorragique, chez une fillette possédant :

Dans la lignée maternelle, une tante, un oncle et un grand oncle ulcéreux.

Dans la lignée paternelle un oncle ulcéreux.

OBSERVATION 3. — C... J..., 28 ans, se présente à la consultation du service, le 4 mars 1954, pour des douleurs épigastriques que deux séries de films ont déjà rapportées à un ulcus duodénal.

Effectivement l'interrogatoire retrouve facilement un syndrome douloureux post-prandial tardif très suggestif et évoluant avec une périodicité rigoureuse (4 poussées de 3 semaines chacune, par an). Un tel syndrome est apparu à l'âge de 17 ans.

Ce malade n'a jamais présenté de vomissements ni d'hémorragie digestives, et son examen clinique est négatif.

Trois séries de radiographies gastro-duodénales (pratiquées en 1951, 1952, 1954) montrent la même image de niche de face, sur un bulbe duodénal déformé ; aucun signe de la sténose pylorique.

La maladie fut toujours assez résistante à la thérapeutique médicale puisque un régime strict, des cures régulières de bismuth-atropine n'ont atténué en rien l'intensité, la fréquence, ni la durée des poussées douloureuses. Après plus de 10 ans d'évolution d'un tel syndrome, le malade réclame d'ailleurs l'intervention.

Mais dans l'histoire de notre malade, c'est toujours l'étude des antécédents familiaux qui est instructive : c'est en effet un fils unique dont *les deux parents furent porteurs d'ulcère gastrique ou duodénal*.

La mère a commencé à présenter un syndrome ulcéreux typique à l'âge de 22 ans : il s'agissait d'un ulcère pylorique pour lequel il fut pratiqué une gastro-entéro-anastomose en 1936 (Prof. Santy). Apparemment, pas d'ulcère chez ses ascendants ni chez ses collatéraux.

Le père souffrit dès l'âge de 33 ans d'un ulcère duodénal

dont la fréquence et l'intensité des poussées douloureuses firent un ulcère chirurgical, gastrectomisé en 1941 par le Prof. Santy ; l'examen de la pièce permit d'affirmer la présence d'un ulcus du bulbe duodénal.

Nous n'avons pu retrouver aucune manifestation douloureuse gastrique chez ses ascendants ni chez ses collatéraux.

En somme ulcère duodénal, résistant à la thérapeutique médicale, apparu chez un jeune homme de 17 ans dont le père et la mère furent opérés d'ulcus gastro-duodénal.

A ces observations qui ont l'avantage d'apporter suffisamment de précisions pour que l'on puisse en tirer des conclusions certaines, on peut comparer quelques publications dont le caractère incomplet enlève beaucoup d'intérêt, et deux autres où les particularités sont également nettes.

1^{re} Nous n'insisterons pas sur les observations incomplètes.

ARTHUR HURST (Angleterre 1921) étudie une famille où sur trois enfants opérés pour ulcère gastroduodénal, l'un d'eux a commencé à présenter un syndrome typique à l'âge de 11 ans ; la mère présentait un ulcère gastrique, mais le père est mort de troubles gastriques sans qu'on en ait exactement diagnostiqué la nature.

CAMERER (Allemagne, 1936), rapporte l'observation (n° 7) d'une famille où, de deux jumelles souffrant de l'estomac l'une a présenté dès l'âge de 16 ans des troubles digestifs qui ont duré jusqu'à 45 ans ; on découvre alors un ulcère duodénal évoluant vers la sténose pylorique, des hémorragies et l'exitus à 48 ans.

La mère a présenté des hématomésés d'origine gastrique ; le père souffrait d'une maladie gastrique non déterminée.

RITTER et KELLER (Suisse, 1933), publient le cas d'une famille (n° 5) où parmi 5 enfants, 2 souffrent de l'estomac

et un troisième a présenté deux ulcères dont la manifestation a commencé à l'âge de 16 ans. Mais, bien que les antécédents paternels et maternels révèlent des troubles gastriques évidents, leur nature n'a pas été précisée.

Dans l'observation de BAUER, citée par Carnot en 1933, il s'agit d'une hérédité ulcéreuse bilatérale : le père et la mère sont ulcéreux et présentent des antécédents dans leur famille; l'ulcère est apparu *avec gravité* atteignant deux enfants, mais la date d'apparition des signes est inconnue.

En somme dans ces observations certains éléments manquent, soit parce que certaines précisions ont été omises, soit parce qu'elles étaient difficiles à obtenir à une époque où le diagnostic de l'ulcère était incertain, surtout quand il s'agissait des générations antérieures.

Elles ont donc une valeur relative, mais on y retrouve les mêmes caractéristiques que dans les autres observations.

2° Plus rares sont celles qui fournissent tous les détails sur les antécédents, l'apparition des signes et l'évolution de la maladie ulcéreuse.

KALK a publié plusieurs observations d'ulcères à hérédité pathologique bilatérale.

a) Certaines font partie de son étude de l'ulcère chez le jeune (1928) où il observe 17 cas traités avant 20 ans, dont deux présentent une ascendance ulcéreuse à la fois du côté du père et du côté de la mère, et dont il note les caractères de gravité particulière ; mais on ne possède pas, pour chaque cas individuellement, de précisions sur l'âge exact d'apparition des troubles, sur le type de l'ulcère et sur la gravité de son évolution.

b) Une autre observation publiée en 1934 est rapportée par Claussen en 1940. Sur six enfants d'une famille, trois ont été atteints d'ulcère dont le début remonte à 17 ans, 14 ans et 13 ans. Dans les antécédents, on retrouve :

— dans la lignée maternelle : la mère ayant présenté un ulcère à forme hémorragique.

- dans la lignée paternelle : le père est indemne, mais parmi ses 7 frères ou sœurs, deux sœurs ont présenté dès l'âge de 14 et 16 ans un ulcère à forme hémorragique, deux frères ont présenté une gastropathie imprécisée.

Une observation exceptionnelle est présentée par HELVEG LARSEN (Danemark 1946), qui put observer une famille où le père présentait un ulcère gastrique ainsi que deux de ses frères ; la mère présentait également un ulcère de l'estomac, un de ses frères aussi, et une de ses sœurs était porteuse d'un ulcère duodénal. Du mariage de ces deux sujets présentant un terrain ulcéreux familial marqué, sont nés quatre enfants dont un est indemne, un autre souffre de gastroduodénite, un troisième présente un ulcère duodénal sur lequel on a peu de précisions, tandis que le quatrième est opéré à l'âge de 16 ans pour gastroentéro-anastomose. A 28 ans, on lui trouve un ulcère de l'estomac. A 30 ans il présente un ulcère peptique et des hémorragies qui se reproduisent à 32 ans. Enfin, il est vu à 34 ans pour des hémorragies répétées entraînant une anémie importante et on lui découvre un ulcère jéjunal.

B. — Commentaires.

Dans toutes ces observations d'ulcère à hérédité pathologique bilatérale, on peut relever des caractéristiques constantes de la maladie.

1° Hérédité bilatérale et date d'apparition de la maladie.

Dans tous les cas les premiers signes de l'ulcère se sont manifestés avant l'âge de 20 ans. Une hérédité bilatérale paraît conditionner une manifestation précoce de la maladie.

Dans le cas de l'hérédité simple, nous savons que c'est dans l'ulcère juvénile que l'on trouve le pourcentage le plus élevé d'antécédents ulcéreux ; d'une manière générale,

plus l'apparition de la maladie est précoce, plus les chances sont grandes de trouver une hérédité ulcéreuse.

Encore est-il fréquent que cette hérédité passe inaperçue dans une lignée ou dans les deux et ne soit parfois révélée que par un examen plus approfondi.

C'est ce que rapporte Kalk : dans les six derniers cas de sa statistique, les investigations furent particulièrement poussées ; non seulement il découvrit un pourcentage d'hérédité unilatérale beaucoup plus élevé que dans les cas précédents, mais il mit en évidence deux cas où l'hérédité était bilatérale. Et cette éventualité n'est pas rare dans la littérature.

Il apparaît donc que, si une hérédité unilatérale est un facteur de précocité de l'apparition des signes de l'ulcère, son caractère bilatéral semble avoir des conséquences encore plus manifestes.

2° Hérédité bilatérale et gravité de la maladie.

Il est également remarquable que, dans tous les cas d'hérédité ulcéreuse bilatérale, l'évolution de la maladie soit apparue avec une gravité particulière.

Contentons-nous de rappeler en effet la survenue d'une sténose pylorique dans l'observation I, d'une hématomérose dans l'observation II, et l'évolution chronique sévère dans l'observation III.

Or c'est déjà un fait admis, que « lorsque les ulcères présentent un caractère familial, la gravité de leur évolution laisse prévoir que la thérapeutique médicale sera souvent inopérante et nombre d'entre eux aboutiront tôt ou tard à une sanction chirurgicale ». (Kalk).

Dans les cas d'hérédité ulcéreuse bilatérale ce phénomène est particulièrement accentué au point de paraître presque constant.

En conclusion, les observations de cas à hérédité ulcéreuse bilatérale confirment pleinement les constatations faites à propos de l'ulcère à hérédité simple, apparemment unilatérale, qui semblent encore plus manifestes dans ces cas.

Kalk pensait déjà que « l'ulcère de l'estomac ou du duodénum a l'habitude de se présenter plus précocement et plus gravement quand il existe un passé héréditaire ».

En somme, en ce qui concerne la précocité et la gravité de la maladie ulcéreuse, tout se passe comme si ces deux caractères avaient une intensité proportionnelle à la netteté de la prédisposition constitutionnelle ; celle-ci peut être plus ou moins testée par la richesse des antécédents héréditaires.

*
* *

Ainsi, les conclusions tirées de l'étude de l'ulcère juvénile à hérédité pathologique bilatérale apportent un argument supplémentaire en faveur de l'hérédité de la maladie ulcéreuse et de l'influence de celle-ci sur l'allure clinique de la maladie.

Sur ce point d'ailleurs il ne semble plus y avoir de doute actuellement. Par contre un problème reste encore entier ; c'est celui du mode de transmission de cete hérédité ulcéreuse.

CHAPITRE III

MODE DE TRANSMISSION DE L'HEREDITE ULCEREUSE

On sait qu'il s'agit d'une hérédité de « terrain » et l'on pense que celui-ci est porté de générations en générations par un gène selon les lois générales de l'hérédité. Or les lois de Mendel connaissent deux modes de transmission différents, le mode récessif et le mode dominant.

Jusqu'à présent les deux théories sont défendues pour expliquer la transmission du terrain ulcéreux.

I. — Théorie de la récessivité.

C'est celle qui semble le plus habituellement admise. Le gène vecteur du terrain ulcéreux serait de type récessif.

1° CARACTÈRES DU GÈNE DE TYPE RÉCÉSSIF

Rappelons sa définition : c'est celui qui, présent en un seul exemplaire dans l'œuf (état hétérozygote) est incapable de se manifester, mais qui demande pour cela de se trouver à l'état de paire (état homozygote).

Le gène pathologique peut donc faire partie du patrimoine constitutionnel d'un individu sans que celui-ci présente les signes de la maladie : son « génotype » est taré, alors que son « phénotype » est sain.

Ainsi les affections de type récessif se transmettent peut-être fréquemment d'un individu à l'autre, mais elles *apparaissent* relativement peu souvent.

En pathologie humaine, bien que leur manifestation soit rare, on connaît un certain nombre de maladies de ce type : l'albinisme, la cataracte ou l'ichtyose congénitale par exemple peuvent revêtir le caractère récessif et se transmettre selon un mode déterminé.

2° CARACTÉRISTIQUES DU MODE DE TRANSMISSION RÉCESSIF.

C'est l'étude de la manifestation de ces maladies qui a conduit à définir certains caractères particuliers au mode récessif. On peut les résumer de la manière suivante en ce qui concerne la pathologie humaine (Lamy) :

1° le sujet taré descend presque toujours de parents normaux.

2° Les frères et sœurs sont quelques fois atteints de la même maladie.

3° L'individu atteint de maladie récessive a presque toujours des descendants d'apparence normale.

4° Quand il a une descendance tarée, enfants tarés et enfants sains sont à peu près en proportion égale.

5° Quand il se marie avec un partenaire atteint de la même maladie, il n'a que des descendants malades.

6° Enfin, il est fréquemment issu d'un mariage consanguin.

3° PREUVES DE LA NATURE RÉCESSIVE DE L'HÉRÉDITÉ ULCÉREUSE

Pour un certain nombre d'auteurs, le terrain ulcéreux est un facteur récessif : la manière dont il se transmet et dont il se manifeste répond aux caractéristiques de ce type.

Il pourrait sembler facile de comparer successivement les caractéristiques de maladies récessives et celles de la maladie ulcéreuse pour juger de leur concordance.

Une telle confrontation est pratiquement impossible dans son intégrité, car pour juger de certains caractères, il est difficile d'éviter la critique.

A. — CRITIQUE DES CARACTÉRISTIQUES DU FACTEUR RÉCESSIF

1° Certaines caractéristiques sont purement négatives, telle l'absence de la tare dans l'ascendance (1) ou de la descendance (3).

2° Des éventualités comme le mariage consanguin ou l'hérédité bilatérale sont exceptionnelles, et il est difficile d'en tirer des conclusions définitives.

3° L'incidence familiale manque souvent et la pauvreté des fratries rend fréquents les cas isolés en apparence sporadique.

4° D'autre part, en matière de récessivité, les pourcentages de tarés sont difficiles à établir, les résultats obtenus varient en effet avec le nombre de sujets dans les familles observées.

Par exemple, l'étude de familles d'albinos (Fraser Roberts) montre que la proportion des tarés diminue avec le nombre de « germains » dans la fratrie. Celle de familles atteintes d'ichtyose (Cockayne) confirme les mêmes faits. Théoriquement d'ailleurs, de telles erreurs s'expliquent : l'étude des calculs de probabilités montre en effet que dans nos pays où la moyenne des enfants par générations est de 2,6, l'enquête familiale ne parvient pas à mettre en évidence le caractère héréditaire pathologique, 9 fois sur 10 dans la moyenne des familles ; 6 fois sur 10 dans les familles de quatre enfants.

C'est pourquoi, les preuves du caractère récessif s'appuient, non pas sur l'observation d'arbres généalogiques isolés, mais sur l'étude d'un certain nombre de cas additionnés, groupés en statistiques et sur des calculs théoriques.

B. — ETUDE COMPARATIVE DES CARACTÈRES DE RÉCESSIVITÉ
ET DES CARACTÈRES DE LA MALADIE ULCÉREUSE.

1° *Caractéristiques relevant de considérations pratiques.*

Compte tenu des causes d'erreurs générales, quelles sont, parmi les caractéristiques de l'ulcère gastro-duodéal mises en évidence par l'observation courante, celles qui répondent aux conditions requises par le type récessif, et celles qui ne les satisfont pas ?

a) *On voit d'emblée que certains faits ne concordent pas.*

Alors qu'habituellement un malade atteint de maladie récessive descend de parents normaux, il est fréquent que l'un des parents de l'ulcéreux soit lui aussi malade.

D'autre part, il est vrai que les mariages consanguins dans des familles d'ulcéreux sont exceptionnels, mais on ne trouve nulle part signalé, une fréquence particulière de l'ulcère gastro-duodéal dans la descendance de telles unions.

b) *Certaines conditions sont remplies.*

Les cas où l'ulcéreux est né de parents sains sont en accord avec les caractéristiques du type récessif.

D'autre part, il est fréquent de trouver dans la famille d'un ulcéreux des frères ou des sœurs atteints de la même maladie.

De même, le fait que dans la descendance d'un ulcéreux, la moitié des enfants soient susceptibles de présenter la maladie, n'est pas en contradiction avec les observations courantes.

Mais ces arguments sont trop vagues et soumis à des causes d'erreurs trop importantes, pour étayer suffisamment la théorie de la récessivité de l'ulcère.

C'est pourquoi les auteurs ont plus volontiers recours aux

2° *Considérations d'ordre théorique.*

Ces considérations sont issues de la comparaison des pourcentages d'ulcéreux prévus par la théorie et trouvés dans la pratique.

--- d'une part les calculs théoriques sont basés sur les proportions idéales, données par les lois de l'hérédité récessive, puis ils sont corrigés par des coefficients d'erreur qui essayent de tenir compte du plus grand nombre possible d'influences extérieures (Weinberg),

— d'autre part, le pourcentage d'ulcéreux trouvé dans la pratique, est obtenu à partir de statistiques portant sur un nombre de cas suffisant pour que le résultat moyen soit assez proche de la réalité.

Ce sont, sur des méthodes de ce genre, que sont basés les travaux des principaux défenseurs du caractère récessif de la maladie ulcéreuse.

1° *Les études de J. BAUER et de B. ASCHNER (1922)*, dont la plus importante statistique porte sur 133 cas, englobent malheureusement « toutes les affections de l'estomac en état de moindre résistance ».

1° Elles montrent d'abord qu'en considérant ces affections comme des maladies récessives, on obtient par exemple sur 96 mariages d'hétérozygotes ($Mm \times Mm$) 28 % d'enfants malades de l'estomac, et sur 37 mariages d'hétérozygotes avec des homozygotes ($Mm \times mm$) 33 % d'enfants souffrant de l'estomac.

2° Après application des correctifs proposés par Weinberg pour l'amélioration des statistiques (frères, sœurs, probants et méthode de compensation), les pourcentages obtenus sont encore en-dessous des résultats des calculs théoriques au sujet de ces mêmes mariages.

3° Les auteurs voient dans cette différence l'influence des facteurs extérieurs qui empêchent un certain nombre de cas pathologiques de se manifester, et concluent que les pourcentages sont à peu près concordants. (Donc, compte tenu des causes d'erreurs les caractères de l'ulcère gastro-duodénal correspondent au type récessif.)

2° *Ces travaux ont été repris avec plus de précision par B. ASCHNER (1934)*, dans une statistique portant sur 120 cas, mais uniquement ulcéreux, choisis indifféremment puis classés selon leurs antécédents familiaux.

La rigueur mathématique de ses calculs limite au maximum les risques d'erreurs dans la statistique : les résultats obtenus sont confrontés avec les pourcentages donnés par les lois de Mendel dans l'hérédité récessive.

a) Draper a calculé le taux théorique d'ulcéreux dans différentes éventualités :

— Si les deux parents sont atteints, 50 % des descendants le sont.

— Si un seul parent l'est, et que l'autre a une hérédité « malade », 25 % des descendants sont ulcéreux.

— Si les deux parents sont sains, avec une hérédité « malade », 10 % des descendants sont atteints.

b) D'autre part, voici les pourcentages que l'on devrait obtenir en cas de caractère récessif.

PARENTS	ENFANTS
$\begin{array}{l} \text{Homozygote, mm :} \\ \times \\ \text{Homozygote, mm :} \end{array}$	$\left\{ \begin{array}{l} 100 \% \text{ d'Homozygotes} \\ \text{tarés malades} \end{array} \right.$
$\begin{array}{l} \text{Homozygote, mm :} \\ \times \\ \text{Hétérozygote Mm :} \\ \text{(phénotypiquement} \\ \text{normal)} \end{array}$	$\left\{ \begin{array}{l} 50 \% \text{ Homozygotes tarés} \\ \text{malades} \\ 50 \% \text{ Hétérozygotes tarés} \\ \text{phénotypiquement} \\ \text{normaux.} \end{array} \right.$
$\begin{array}{l} \text{Hétérozygote Mm :} \\ \times \\ \text{Hétérozygote Mm :} \\ \text{(phénotypiquement} \\ \text{normaux)} \end{array}$	$\left\{ \begin{array}{l} 25 \% \text{ d'Homozygotes tarés} \\ \text{malades} \\ 50 \% \text{ d'Hétérozygotes tarés} \\ \text{non malades} \\ 25 \% \text{ d'Homozygotes non tarés} \\ \text{sains} \end{array} \right.$

On voit que les résultats coïncident encore de façon très approximative.

Il est certain que, compte tenu des influences qui interviennent dans une maladie récessive, ces résultats ne sont pas en opposition avec l'observation courante.

3° RIGALLAUD *dans sa thèse* (1948), étudia par des calculs statistiques les combinaisons possibles suivant le taux des ulcéreux par rapport aux sujets sains ; ce taux moyen étant une constante à peu près indépendante des conditions extérieures.

Mais ici, les considérations restent purement théoriques, la confrontation avec la pratique se borne à l'étude de huit cas d'ulcères familiaux portant dans une famille donnée, sur trois sujets au maximum.

Comme preuve suffisante de l'hérédité récessive, il reprend l'argument déjà énoncé par d'autres auteurs : « le seul fait que le nombre des estomacs normaux est plus grand que le nombre des estomacs ulcéreux ».

Or cet argument paraît très critiquable : les malades porteurs d'une affection réputée dominante ne sont pas pour autant plus nombreux que les sujets sains.

Nous n'insistons pas sur l'argument invoqué par certains, basés sur l'hérédité liée au sexe, puisque les statistiques diffèrent à ce sujet, et que le chiffre moyen de une femme pour quatre hommes ulcéreux est rarement retrouvé.

CONCLUSION

Ainsi que les arguments apportés à la théorie récessive soient d'ordre pratique ou théorique, ils ne semblent pas échapper à certaines critiques qui enlèvent toute certitude aux conclusions avancées ; par ailleurs, ils n'expliquent pas toutes les particularités de l'hérédité ulcéreuse.

II. — Théorie de la dominance.

La théorie selon laquelle le terrain ulcéreux serait transmis suivant le mode dominant a été souvent critiquée (Aschner).

Pourtant quelques auteurs ont apporté des arguments de poids qui donnent tout son intérêt à cette hypothèse.

1° CARACTÈRES DU GÈNE DE TYPE DOMINANT

Le gène dominant est celui qui se manifeste toujours, qu'il soit présent dans l'œuf sur les deux chromosomes de la paire ou sur un seul.

Le sujet présentant une tare de type dominant peut donc être homozygote ou hétérozygote ; quel que soit son génotype, s'il présente un ou deux gènes pathologiques, son phénotype est toujours taré. Comme le gène se manifeste chaque fois qu'il existe, la transmission de la maladie est facile à retrouver au cours des générations.

C'est ainsi qu'en pathologie humaine un certain nombre de ces maladies ont pu être étudiées par le simple examen des arbres généalogiques. Quelques exemples sont célèbres, tel le prognatisme de la famille des Habsbourg.

On connaît une grande variété de maladies dont la transmission selon le type dominant est prouvée : la maladie hémolytique, certaines hémopathies. (C'est ainsi que pour certains, la maladie de Biermer et l'anémie de Cooley répondent à cette règle). La télégiectasie héréditaire ou maladie d'Osler, l'héméralopie, la chorée de Huntington, de nombreuses malformations des phanères, des dents, des os (l'oxycéphalie, la dystose cleidocranienne, l'achondroplasie, l'ostéopsathyrose ou de Lostein, la bradydactylie, la syphalangie).

2° CARACTÉRISTIQUES DU MODE DE TRANSMISSION DOMINANT.

L'étude de la transmission de ces maladies dans des familles données, montre que celle-ci se fait selon certaines règles, caractéristiques du mode dominant.

On peut en énoncer au moins trois :

1° Dans une génération de frères ou de sœurs (dans une « fratrie de germains »), un sujet sur deux environ est atteint.

2° L'un des deux antécédents directs du malade — le père ou la mère — est toujours malade.

3° Dans la descendance des sujets qui ont échappé à la maladie, on ne trouve que des individus indemnes.

3° PREUVES DU CARACTÈRE DOMINANT DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL

A. — ETUDE GÉNÉRALE DES CARACTÉRISTIQUES DE LA DOMINANCE.

Dans l'étude de la transmission de la maladie, les causes d'erreur existent peu. N'interviennent que celles qui sont le fait de toute maladie héréditaire chez l'homme.

Avec les maladies dominantes, on peut tirer des arguments pratiques de l'examen d'une famille donnée, pourvu que ce soit sur un nombre de générations suffisant ; et du point de vue théorique, quand il s'agit d'établir des proportions, il faut comme dans tous les cas de pathologie humaine, raisonner aussi sur un nombre suffisant de cas.

Certaines méthodes de statistique modernes et de biométrie, permettent d'apprécier les probabilités pour que les chiffres observés diffèrent des chiffres attendus pour une autre raison que le hasard.

Grâce à elles, on peut établir des comparaisons valables

entre les résultats donnés par l'observation des cas pathologiques et ceux du calcul fait selon les lois de l'hérédité dominante.

B. — ETUDES COMPARATIVES DES CARACTÈRES DU TYPE DOMINANT DE L'ULCÈRE GASTRO-DUODÉNAL.

1° *Considérations d'ordre pratique*

L'observation des cas d'ulcères dans certaines familles fait apparaître quelques particularités.

a) *Certaines conditions ne sont pas satisfaites.*

— Aschner conclut à l'hérédité récessive, en constatant que la transmission directe des parents sur les enfants est possible, alors que la transmission d'un individu phénotypiquement sain, comme cela arrive chaque jour, serait exclue.

En appliquant à la lettre la loi de la dominance, on ne peut s'expliquer d'où vient la tare d'un individu né de parents sains.

— D'autre part, le caractère dominant exclut en principe qu'un individu ulcéreux n'ait aucun enfant porteur de la maladie dans sa descendance. Mais là, on peut toujours supposer que le sujet qui aurait présenté la maladie n'est pas né.

— Enfin, malgré les causes d'erreurs possibles lorsqu'on veut établir des proportions, on voit que le caractère dominant devrait entraîner l'apparition de la maladie chez la moitié des descendants, la moitié des ascendants, la moitié des collatéraux. Or, le pourcentage des ulcéreux dans les familles est bien inférieur à ces taux.

Reich, W. Beiglbock, Risak et surtout Camerer, insistent sur le pourcentage plus élevé de la maladie chez les parents que chez les collatéraux, fait qui correspond à un caractère typique de la dominance.

Cependant, il nous semble que cette proportion est difficile à établir de façon constante puisque le nombre des

parents est toujours de deux, dont l'un peut être taré, tandis que chez les collatéraux, le nombre varie de zéro à quelques dizaines, et que, établir à partir de là une moyenne nous amène à introduire de gros coefficients d'erreurs.

b) *Certains faits d'ordre pratique sont pourtant en faveur de la dominance.*

Telle l'observation rapportée par Lainer, où un ulcéreux de 51 ans se marie deux fois à des femmes indemmes de toute affection gastrique, et transmet pourtant la maladie à ses deux lignées de descendants, puisque trois enfants issus du premier mariage, trois enfants issus du second présentaient un ulcère.

Contrairement à ce qui se passe dans l'hérédité récessive, les arguments d'ordre pratique ont, dans le cas de l'hérédité dominante, une valeur importante.

2° *Considérations d'ordre théorique.*

Les considérations théoriques ont relativement moins de poids. Les mêmes causes d'erreur interviennent. Pourtant, de certains caractères propres au type dominant, il est possible de tirer certaines réflexions.

Le mode de transmission selon le schéma :

Père ou Mère ulcéreux —> fils ulcéreux

ou même :

Grand-père ulcéreux

↓

Père ulcéreux

↓

Fils ulcéreux

est fréquemment rencontré dans les observations d'ulcère familial. (Helweg Larsen, Danemark 1946, tend à supposer la dominance surtout d'après l'étude d'un arbre généalogique assez complet qui lui semble démonstratif).

Or, il rappelle beaucoup plus le caractère du mode dominant que du mode récessif.

Admettre dans ces cas une hérédité récessive serait admettre que chacun des membres de ces deux ou trois générations successives s'est marié avec un porteur de germe ulcéreux. Une telle probabilité doit se chiffrer par des taux très faibles, à moins que l'on ne suppose qu'un très grand nombre d'individus soit porteur de ce gène récessif.

De pareils faits seraient en contradiction avec les règles générales de la pathologie humaine, et, d'autre part, supprimeraient tout intérêt à la question d'une hérédité ulcéreuse désormais banale.

En résumant les conditions requises par le caractère dominant, on voit que l'ulcère gastro-duodéal est loin de les remplir toutes.

La fréquence de son apparition est, en général, bien en-dessous de celle qu'on attendrait de ce caractère.

Pourtant, certaines particularités plaident de façon irréfutable en sa faveur.

Ce bref aperçu des théories qui ont été avancées pour interpréter le mode de transmission de l'hérédité ulcéreuse prouve que le problème reste encore pratiquement entier.

Les arguments apportés jusqu'à présent aussi bien par l'une que par l'autre théorie ne manquent pas d'intérêt, mais aucun n'est suffisamment convainquant pour permettre des conclusions définitives.

L'hérédité de l'ulcère semblerait relever d'un état intermédiaire entre les deux types, la maladie se manifestant trop fréquemment pour être de type récessif, trop peu souvent pour être dominante.

CHAPITRE IV

REFLEXIONS SUR LE CARACTERE DE L'HEREDITE ULCEREUSE

I. — Difficultés de son étude.

Les caractères de l'hérédité ulcéreuse, en particulier son mode de transmission, restent donc, en grande partie, du domaine de l'hypothèse.

Les travaux pourtant nombreux à ce sujet donnent lieu à des théories opposées. Mais de telles divergences peuvent s'expliquer lorsqu'on considère toutes les difficultés que présente cette étude, et les causes d'erreur auxquelles elle est soumise :

A. — Certaines viennent *des méthodes employées* : Nous avons vu comment les auteurs tâchent d'apporter à leurs investigations le maximum de précisions, et font intervenir différents correctifs dans leurs calculs.

B. — Mais quel que soit le soin apporté aux moyens d'étude, c'est surtout *du sujet lui-même* que viennent les plus grandes difficultés. La maladie ulcéreuse se manifeste avec des particularités telles, qu'elles viennent introduire de nouvelles causes d'erreur dont il faut tenir compte dans toute étude sur son hérédité.

Ces causes d'erreur peuvent relever de deux ordres de faits : des caractères généraux de la pathologie humaine et des particularités de l'ulcère.

a) CARACTÈRES GÉNÉRAUX DE LA PATHOLOGIE HUMAINE.

1° Les sujets malades étant généralement dispersés il est souvent difficile de grouper tous les renseignements nécessaires.

2° Le nombre de cas observés est souvent trop restreint. Alors que chez l'animal on expérimente sur un grand nombre de portées, chez l'homme, les investigations ne touchent que trois ou quatre générations au plus.

3° En outre, dans une génération donnée, le nombre de sujets atteints est lui-même trop limité pour permettre des déductions exactes.

En effet, dans une famille où, d'après les lois de l'hérédité, la moitié des descendants devraient être atteints, si les enfants sont au nombre de trois, par exemple, il est possible qu'aucun d'eux ne soit malade, ou bien qu'un seul, deux ou trois le soient. Les principes élémentaires de l'hérédité ne peuvent pas être infirmés pour autant; ils auraient pu se trouver vérifiés si la génération étudiée avait comporté une douzaine de sujets.

b) PARTICULARITÉS PROPRES A L'ULCÈRE.

La nature même de la maladie ulcéreuse introduit aussi des difficultés d'étude.

1° *L'étude théorique basée sur la statistique* risque de méconnaître un certain nombre de cas.

*Certains peuvent ne jamais se manifester faute des conditions péristatiques nécessaires au déclenchement des symptômes.

Or, ces influences extérieures sont difficilement appréciables, et ce sont pourtant elles qui font que des individus porteurs du « terrain ulcéreux » sont connus ou ignorés, et qu'un pourcentage évaluant leur nombre est plus ou moins exact.

*D'autres cas, bien que se manifestant, sont cependant ignorés par la statistique, parce qu'ils apparaissent après son élaboration.

Ces causes d'erreur, du fait qu'elles sont inhérentes à la nature même de l'ulcère, sont difficilement évitables comme elles peuvent l'être lorsqu'on a affaire à des affections de nature moins complexe : les affections congénitales, par exemple, se manifestent dès la naissance et de façon constante, indépendamment de toute influence péristatique.

2° *Le diagnostic de l'ulcère* est, par contre, une cause de difficulté qui intervient de moins en moins.

Au début du siècle, les auteurs qui ne possédaient pas les moyens d'investigations dont on dispose actuellement, pouvaient confondre certaines affections.

En matière d'estomac, ils préféraient, d'ailleurs, souvent grouper dans leurs statistiques « toutes les maladies de l'estomac ». J. Bauer et B. Aschner considèrent en particulier tous les malades atteints de « gastroduodénite, ulcus et carcinome ». Ne parlons pas des études qui englobent « toutes les affections de l'étage supérieur de l'abdomen ».

Mais même pour les statistiques qui ne concernent que l'ulcère gastro-duodénal, les chiffres fournis par les premières études, ont souvent des raisons d'être erronés.

Actuellement, au contraire, la radiologie, l'endoscopie et la chirurgie ont fait de tels progrès que peu d'ulcères passent inaperçus.

Enfin, la découverte des cas d'ulcères familiaux devient plus courante car les gastroentérologues modernes sont davantage ouverts à cette notion.

Mais si l'étude pratique de l'ulcère rencontre de moins en moins de difficultés, son étude théorique reste gênée par des causes d'erreurs importantes et l'on ne peut attribuer de valeur décisive aux arguments d'ordre statistique ou mathématique, si bien que l'étude de son mode de transmission aboutit encore à des conclusions incertaines.

Aussi, les quelques réflexions que nous ferons à ce sujet resteront-elles en dehors de toute statistique. Elles auront trait à quelques considérations d'ordre pratique suggérées par les observations du Professeur Levrat, et elles se contenteront d'attirer l'attention sur quelques notions de génétique moderne susceptibles d'avoir une incidence sur ce problème.

II. — Notions de génétique et hérédité ulcéreuse.

A. — DONNÉES NOUVELLES.

1° Généralités.

Des données nouvelles doivent entrer en ligne de compte dans l'étude de l'hérédité de l'ulcère.

Il s'agit de notions mises en évidence par la génétique moderne, qui, jusqu'à présent, n'étaient pas prises en considération. Certes, elles découvrent de nouvelles difficultés, mais elles peuvent aussi expliquer certaines divergences de vue.

Depuis la découverte des lois de l'hérédité, les théories du mode de transmission d'un gène reposent sur la distinction de deux types différents :

— le gène récessif qui ne se manifeste jamais quand il est seul ;

— le gène dominant qui se manifeste toujours, même seul.

Or, depuis ces dernières années, les observations faites par les généticiens sur le mode de transmission de certaines maladies, chez l'homme en particulier, ont fait ressortir certains faits d'importance.

Les propriétés du gène, bien définies jusqu'alors, donnent, dans certains cas, lieu à des exceptions ou tout au moins sont soumises à quelques nuances.

« Un gène ne se manifeste pas toujours, et quand il se manifeste, il ne le fait pas toujours de façon identique. »

De tels faits correspondent à des entités précises, définies par les généticiens. Leur cause profonde est encore sujette à discussion, mais ils sont clairement mis en évidence par plusieurs exemples connus en pathologie humaine.

Quelques affections qui se rapprochent par certains côtés de la maladie ulcéreuse sont peut-être soumises à des particularités analogues.

Peut-on les appliquer à l'ulcère ?

Rien ne semble s'opposer à cette hypothèse. Elle paraît, au contraire, susceptible d'apporter quelques lumières sur le caractère de l'hérédité ulcéreuse.

2° Notions de pénétrance et de spécificité.

Les variations subies par un gène dans son mode d'expression peuvent relever de deux ordres de faits :

a) Les effets du gène peuvent ne pas se faire sentir de façon constante et les modifications attendues n'atteindre qu'un certain nombre d'individus.

Aussi, certains gènes se manifestent avec une fréquence très élevée, de l'ordre de 90 %, par exemple ; d'autres, au contraire ne le font que rarement, 3 fois sur cent par exemple.

Selon que le gène produit des modifications dans le phénotype de ses porteurs, avec une plus ou moins grande fréquence, on dit qu'il est plus ou moins pénétrant, et la fréquence avec laquelle il apparaît est appelée « Pénétrance ».

b) Pour une pénétrance donnée, les effets du gène peuvent, en outre, se faire sentir selon certaines modalités.

Lorsque la tare atteint un individu, elle peut le faire avec des variations portant sur la quantité et la qualité des modifications apportées.

Prenons l'exemple de la Polydactylie. Les modifications portent, d'une part sur la *quantité* de doigts surnuméraires, d'autre part sur la *qualité* de ces doigts, qui peuvent être plus ou moins différenciés.

Les généticiens parlent alors de variations dans l'*expression* et dans la *spécificité* d'un gène.

B. — APPLICATION DE CES NOTIONS A LA PATHOLOGIE HUMAINE
EN GÉNÉRAL

La connaissance de ces variations possibles dans la manifestation d'un gène explique la difficulté de prévoir les modifications apparaissant dans certaines affections chez l'homme.

1° *Ces variations jouent dans la spécificité.*

a) Parfois, elles *apparaissent sans cause.*

Certains gènes par exemple, dits gènes pléiotropiques, parce qu'ils sont capables d'apporter des modifications à plusieurs organes à la fois, sont les vecteurs de maladies à expression variable :

— C'est le cas de la *sclérose tuberculeuse de Bourneville* ou *Epiloïa* où la présence d'un seul gène peut, suivant son degré de spécificité entraîner des lésions nerveuses, rénales et cardiaques isolées ou associées.

— Dans la *maladie de Lobstein*, les atteintes osseuses, oculaire et auditive sont plus ou moins prononcées selon les variations d'expression d'un gène unique.

b) Les variations d'expression peuvent être *influencées par des causes connues* et en particulier l'état d'*homozygotie*.

Les généticiens ont montré que « plusieurs gènes autosomiques dominants qui, à l'état hétérozygote ne constituent qu'une tare mineure, sont capables, à l'état homozygote, d'exercer une action beaucoup plus sévère et même d'avoir un effet léthal ou semi léthal. » (Lamy).

— C'est le cas de la *Brachydactylie*, dont une certaine forme a été étudiée par Mohr et Wriedt, dans une famille, où plusieurs membres étaient atteints et où une fille, issue du mariage de deux bradydactyles, naquit avec une mal-

formation squelettique très grave, constituée par une absence de tous les doigts et de tous les orteils.

— C'est le cas également de la *télangiectasie héréditaire*. Snyder et Doan observent une famille dans laquelle plusieurs individus sont atteints de cette affection qui produit des angiomes cutanés plus ou moins étendus et volumineux. Chez une fille issue d'un mariage entre deux sujets atteints de cette malformation, ils ont vu se développer des noevi et des angiomes de très grandes dimensions qui ont entraîné la mort par hémorragie dans les trois mois.

Des phénomènes identiques pourraient jouer pour des affections se manifestant suivant certains degrés comme la talassémie ou anémie de Cooley. Pour les généticiens, ces degrés seraient en relation avec une plus ou moins grande virulence du gène.

2° *La notion de pénétrance* trouve son application dans quelques maladies. D'après certains auteurs, la goutte (Stecher, Hersch), le pied bot congénital, relèveraient d'un gène dominant à pénétrance incomplète.

C. — DÉDUCTIONS THÉORIQUES DE CES NOTIONS.

Le fait qu'un gène dominant, à cause de variations de pénétrance ou d'expression, puisse se manifester de façon inconstante, permet d'expliquer certaines *particularités d'ordre général rencontrées en pathologie humaine* :

— *le phénomène des générations sautées* : des individus malades peuvent naître de parents sains qui auraient dû présenter la maladie ;

— dans la descendance de deux parents porteurs d'une tare dominante, *on peut ne pas trouver les proportions attendues* ;

— la tare peut *ne pas se retrouver chez deux jumeaux univitellins*. (Cf. Humber : Jumeaux univitellins dans une famille de diabétiques héréditaires.)

D. — APPLICATION A LA MALADIE ULCÉREUSE.

Est-il possible d'appliquer ces considérations aux caractères de l'hérédité ulcéreuse ?

Nous avons vu comment ces caractères correspondaient plus ou moins à ceux du type récessif et du type dominant.

Pour le type récessif, les notions nouvelles de génétique n'apportent aucun changement, et le type récessif pur ne semble pas correspondre entièrement à la nature de l'hérédité ulcéreuse.

Quant au type dominant, ce que nous venons de voir permettrait de formuler certaines hypothèses. Il semble que, si l'on faisait du gène vecteur du terrain ulcéreux un caractère dominant à faible pénétrance et à expression incomplète, ses caractères correspondraient davantage à la réalité.

Il serait trop long de reprendre toutes les éventualités possibles dans la transmission du terrain ulcéreux, à travers des générations.

Mais, *d'une manière générale*, on peut vérifier qu'en lui attribuant un tel caractère, le pourcentage d'apparition de la maladie dans les différentes possibilités de mariage, répond mieux aux chiffres théoriquement prévus. Ceci peut s'expliquer :

— Selon son degré d'expression, le terrain ulcéreux pourrait être présent dans certains génotypes sans se manifester.

— Selon son degré de pénétrance, il peut même ne se transmettre qu'à un petit nombre d'individus.

Ainsi, bien que caractère dominant, il peut se manifester relativement peu souvent.

* *Dans le cas particulier de l'hérédité bilatérale*, le fait qu'il se trouve dans le génotype des deux parents amène fréquemment chez les enfants l'état d'homozygotie.

Or c'est dans ces conditions qu'un gène dominant à expression incomplète, peut se manifester avec toute sa

virulence. Ces données théoriques répondent bien au caractère de l'ulcère juvénile à hérédité double : précocité et gravité.

La question de la léthalité pourrait même être soulevée : Il faudrait des investigations plus poussées pour savoir si dans ces familles tarées, il n'y a pas eu de morts en bas âge, voire d'avortements.

*
* *

Ces réflexions n'apportent aucun argument décisif en faveur d'une théorie. Elles essayent seulement de faire cas de notions élémentaires nouvelles. Elles peuvent donner quelques éclaircissements sur la nature de l'hérédité ulcéreuse, mais n'enlèvent rien à la complexité du problème.

Un gène dominant à faible pénétrance ou à expression incomplète perd ses caractéristiques et leur étude est d'autant plus difficile qu'elles se rapprochent parfois des caractéristiques de la récessivité.

Nous n'irons pas jusqu'à comparer l'ulcère à certaines maladies qui se manifestent tantôt sur le mode récessif, tantôt sur le mode dominant ; on en connaît un bon nombre : l'osteopétrose, la maladie de Friedreich, la cataracte congénitale, la rétinite pigmentaire, l'ichthyose ou le pied bot entre autres.

Mais pourquoi la maladie ulcéreuse n'en serait-elle pas ?

On voit combien l'étude de l'hérédité ulcéreuse est délicate. Cependant l'attention mérite d'être attirée sur les particularités de certains cas d'ulcères, considérés comme rares, mais dont une meilleure connaissance pourrait peut-être permettre des déductions intéressantes.

CONCLUSIONS

Au terme de cette brève étude, il semble qu'on ne puisse énoncer qu'un petit nombre de conclusions.

1° On sait aujourd'hui que l'hérédité tient une place très importante dans l'étiologie des ulcères gastroduodénaux : les données statistiques et de nombreuses observations d'ulcère dans des couples de jumeaux univitellins le démontrent de façon indiscutable.

Cette notion ne possède pas qu'un intérêt théorique : elle peut aider au diagnostic de l'affection dans les cas à symptomatologie atypique ; elle peut aussi permettre de formuler un pronostic plutôt préparatif, car les ulcères familiaux ont souvent une tendance évolutive plus fâcheuse que les autres.

2° Nous présentons dans ce travail plus spécialement trois observations de malades ulcéreux possédant une hérédité morbide bilatérale (ulcère dans les lignées paternelle et maternelle).

a) Dans les trois cas, la maladie eut deux particularités notables.

— son début précoce (deux fois à 12 ans, une fois à 17 ans).

— sa gravité (sténose pylorique dans un cas, résistance au traitement médical dans les trois cas).

b) Nos trois observations permettent donc de confirmer les conclusions antérieurement formulées : l'importance de la prédisposition constitutionnelle, qui peut être appré-

ciée par la richesse du patrimoine héréditaire, conditionne dans une assez grande mesure la précocité et l'évolutivité de la maladie ulcéreuse.

3° Le mode de transmission du « terrain ucléreux » a été très discuté. Les théories de la récessivité et de la dominance, qui ont chacune leurs défenseurs, ne nous paraissent pas pouvoir s'appliquer, dans leur forme classique et intégrale, à l'hérédité ulcéreuse.

Nous formulons l'hypothèse que celle-ci correspond à *une aptitude dominante, mais à développement instable et à pénétrance faible*, sa traduction phénotypique, inconstante ou discrète dans les états d'hétérozygotie, serait considérablement *augmentée dans les états d'homozygotie* ; ceci expliquerait les particularités étiologiques et évolutives des ulcères à hérédité bilatérale qui surviennent sur un terrain éminemment prédisposé puisque correspondant à une formule génotypique d'homozygotie.

Vu :

Le Doyen,
HERMANN.

Vu :

Le Président de la Thèse.
LEVRAT.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 3 Juin 1955

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

- ARMINGEAT J. — Quelques aperçus sur l'ulcère digestif de l'enfant. *Sem. Hôp. Paris.* 10, 110, 1947.
- ASCHNER B. — Ueber Konstitution und Vererbung beim Ulcus Ventriculi und Duodeni. *Ztsch. f. Konstitutionslehre*, 9 : 6-46, 1924.
- BAUZET. — Ulcère du duodénum à type familial. *Arch. d. Mal. app. Digest.* 33 : 237-240, 1944.
- BATEMAN. — Peptic disorders in a family. *Lancet*, 256 : 500, 1949.
- BAUER J. — Zur Etiologie den Moelena neonatorum. *Munch. med. Wchnschr.* 2 : 1.207, 1929.
- BAUER J. — Beiträge zur klinischen Konstitutionspathologie. *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, 126 : 196-223, 1918.
- BAUER J. — Die Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, (3^e éd.). Berlin. Springer 1924.
- BAUER J. — Problèmes of human genetics. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 44 : 52-69, 1929.
- BAUER J. — Relation between peptic ulcer and cancer of stomach from genetic point of view. *Rev. Gastro-Enterol.* 7 : 21-24, 1940.
- BAUER J. — Constitution and disease, 2^e éd. New-York, Grune et Stratton, p. 48, 165, 168, 197-200, 1945.
- BAUER J. — Is susceptibility to peptic ulcer inherited ? *Gastroenterology*, 16 : 791-793, 1950.
- BAUER J. et ASCHNER B. — Konstitution und Vererbung bei Ulcus pepticum Ventriculi et duodeni. *Wien. Med. Wchnschr.*, 72 : 697-699, 1922.
- BAUER J. et ASCHNER B. — Idem in *Klin. Wchnschr.*, 25 : 1.250-1.253, 1922 ; 26 : 1.298-1.302, 1922.
- BERGLUND N. — Zur Kenntnis des Magen und Duodenalgeschwures bei Kindern. *Acta paediatr.* 8 : 329, 1928.
- BOCCA. — Ulcères familiaux. *Lyon Méd.*, 161 : 389-390, 1938.
- CABIGLIO. — Sull'ulcera gastrica famigliare. *Minerva Med.*, 42 : 354-355, 1933.

- CAMERER. — Die Bedeutung der Erbllichkeit für die Entstehung des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs. *Ztschf. menschl. Verer. und Konstitutionslehre*, 19 : 416-431, 1936.
- CARNOT. — Les maladies digestives familiales. *Paris, méd.* 1: 288-299, 1933.
- CATHALA J. — Ulcère chronique du duodénum de la première enfance. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris* 54. 1778, 1938.
- CZERNECKI. — Ueber den Einfluss der Heredität auf die Bildung des Magengeschwürs. *Wien. Klin. Wchnschr.* 23: 661-664, 1910.
- DAHL S. — Ulcus ventriculi et duodeni bei Kindern. *Acta paediat.* 37 : 49. 1949.
- DRAPER, DUNN et SEEGAL. — Studies in human constitution *J. A. M. A.* 82 : 431-434, 1924.
- GARIN, BERNAY et CHASTEL. — Trois frères et sœurs atteints d'ulcus. *Lyon Méd.*, n° 161 : 386-389 ; 1948.
- GIRARD M. et RESILLOT. — Etude statistique de 976 cas d'ulcères gastro-duodénaux. *J. M. L.*, 31 : 329-340 1950.
- GUTMANN R. A. — Les syndromes douloureux de la région épigastrique, 5^e éd. Doin et C^e, tome 1, p. 70, 1951.
- GUYENOT. — L'hérédité, 3^e éd. G. Doin et C^e, Paris, 1940.
- HELWEG LARSEN. — Familial occurence of gastro-duodenitis. *Acta med. Scandinav.* 125 : 63-70, 1946.
- HUBER. — Ueber die Heredität beim Ulcus ventriculi. *Münch Med. Wchnschr.*, 54 : 204-207, 1907.
- HURST A. F. — Gastric and duodenal ulcer as family diseases. *Guy's Hosp. Rép.*, 71 : 450-453, 1921.
- JACARELLI. — Costituzione er ereditarietà nelle patogenesi dell'ulcera gastroduodenale. *Policlinico (sez prat.)* 37 : 1809-1815, 1930.
- JACQUELIN C. — Ulcères gastro-duodénaux familiaux ou héréditaires. *Casop. lek. česk.*, 77 : 1100-1104, 1938.
- KALK H. — Das ulcus der Juxenlichen. *Ztschr. f. Klin. Med.* 108 : 225-230, 1928.
- Ueber die Erbllichkeit von Krakheiten des Verdauungskanal. *Deutsche med. Wchnschr.*, 60 : 1465-1468, 1934.
- KENNEDY R. — Peptic ulcer in children. *Journ. péd.* 2 : 641. 1933.
- LAINER. — Ulkus als Erbkrankleit. *Wien. Klin. Wchnschr.* 53 : 293-295, 1940.
- LAMY M. — Précis de génétique médicale. G. Doin éd. Paris 1952.

- LEVRAT, BRETTE, CHABANON et RICHARD. — Les facteurs héréditaires dans l'ulcère gastro-duodéal. *Arch. d. Mal. app. digest.* 38 : 481-486. 1949.
- LEVRAT, WEGELIN, BRETTE et MELTZ. — Les facteurs héréditaires dans l'ulcère gastro-duodéal. L'ulcère familial. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1 : 117-126 1952.
- LEVRAT, BRETTE et RICHARD. — Les ulcères gastro-duodénaux d'étiologie ou de pathogénie connue chez l'homme. *Arch. Mal. App. digest.* 42 : 532-562. 1953.
- LEVRAT (M.), LARBRE (F.), RICHARD (M.) — Ulcère gastro-duodéal à début juvénile avec hérédité ulcéreuse double dans les lignées paternelle et maternelle. *Arch. Mal. App. Digest*, 43 : 1001-1010, 1954.
- MANDILLON, BEAUVIEUX et GOUMAIN. — Ulcère de l'estomac et hérédité à propos d'un cas personnel. *Gaz. Hebdom. sc. méd. Bordeaux*. 56 : 602-605. 1935.
- MELTZ. — Les facteurs héréditaires dans l'ulcère gastro-duodéal. L'ulcère familial. *Thèse Lyon* 1952.
- MENASCI R. — A proposito d'una predisposizione familiare nelle ulcera gastroduodenali. *Morgagni*. 72 : 990-998. 1930.
- MOHR O. and WRIEDT CH. — A new type of hereditary brachyphalangy in man. *Carnegie Inst. Wash. Publ.* n° 295, 64, 1919.
- PLONIES — Die Pathogenese des Ulkus und der Erosionen des Magens. *Med. Klin.* 2 : 222-224, 1906 : 2 : 248-253, 1906 ; 2 : 274, 277, 1906.
- RESILLOT. — Etude statistique sur 976 cas d'ulcère gastro-duodéal. *Thèse Lyon* 1951. Bosc. Ed.
- RIGALLAUD. — Etude statistique de l'hérédité dans l'ulcère gastro-duodéal. *Thèse Bordeaux* 1948. Imprim. Centrale Ed.
- RITTER et KELLER. — Ueber familiäres Vorkommen von Ulkus ventriculi. *Schweiz. med. Wchnschr.* 63 : 561-564 1933.
- ROBERTS J.-A. FRASER. — Introduction into medical genetics. 1 vol. Humphrey Milford ed. London 1939.
- ROCHER H. — L'ulcère de l'estomac chez l'enfant. *Rev. fr. ped.* 10 : 218. 1934.
- SALLSTROM THOR. — On hereditary and familial conditions in gastric ulcers and duodenal ulcers. *Acta med. Scandinav.* 121 : 57-67, 1945.
- SCHUMACHER G. — Familienuntersuchungen bei Ulkus-kranken. *Zentralbl. f. inn. med.* 59 : 251-255, 1938.

- SMITH D. — A Statistical review of gastric and duodenal ulcer. *Brit M.-J.* 2 : 293-297, 1928.
- SNYDER L.-H. and DOAN C.-A. — Is the homozygous form of multiple telegiectasia lethal. *J. labor and clinical medicine* 29 : 1211-1216, 1944.
- STRAUSS H. — Ueber hereditäres und familiäres Vorkommen von Ulcus Ventriculi et Duodeni. *München. med. Wchnschr.* 68 : 274-275, mars 1921.
- TERREL. — Les ulcères gastro-duodénaux de l'enfant. *Thèse* Lyon 1954.
- UGELLI — L'eredità nell'ulcera gastroduodenale *Policlino (sz. prat.)* 44 : 558-568, 1937.
- VACHON, LEHMANN et CHEVALIER. — A propos des ulcères gastro-duodénaux familiaux : ulcère chez deux jumeaux univitellins. *Arch. d. mal. app. digest.* 39 : 9-10, 1950.
- VALLE. — Contributo clinico alla conoscenza dell'ulcera duodenale familiare. *Policlino (sez. prat.)* 45 : 2142-2145, novembre 1938.
- VERSCHNER O. Von. — Manuel d'eugénique et hérédité humaine. 1 vol. Paris 1943. Masson éd.
- WEBER M. — Zur Verebung des Magengeschwürs. *Ztschr. f. konstitutionslehre*, 11 : 776-779, 1925. Studien an eineiigen Zwilligen. *Ztschr. f. klin. Med.* 101 : 115-154, 1925.
- WESTPHAL K. — Untersuchungen zur Frage der nervösen Entstehung peptischer Ulcera. *Deutsches Arch. f. klin. Med* 114 : 327-395, 1914.
- WITTELER. — Der heutige Stand der Erblichkeitsforschung bei Ulcus ventriculi und duodeni. *München Med. Wchnschr.* 82 : 1981-1985, 1935.
- YZEREN. — Die pathogenie des chronischen Magengeschwürs *Zeitschrift für Klinische Medizin.* 43 : 181-224, 1901.

